

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Endocrinologia

Revisão da abordagem da Acromegália: a propósito de um caso clínico

Teresa Rodrigues Leal Moitinho de Almeida

Julho'2019

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Endocrinologia

Revisão da abordagem da Acromegália: a propósito de um caso clínico

Teresa Rodrigues Leal Moitinho de Almeida

Orientado por:

Dra. Ema Lacerda Nobre

Julho'2019

Resumo

A acromegália é uma doença que representa um desafio diagnóstico, tanto pela sua raridade como pelo facto da sua apresentação clínica ser insidiosa e multissistémica. A sua morbilidade e mortalidade é significativa, tendo sido descrita uma esperança de vida inferior em 10 anos à da população saudável. Por esta razão uma correta abordagem destes doentes e acompanhamento em centros diferenciados é fundamental. Sendo a cirurgia a única terapêutica com potencial curativo, é, sem dúvida, a primeira linha de tratamento. Nos últimos anos surgiram novas alternativas terapêuticas que demonstraram elevada eficácia no controlo da doença em casos em que a cirurgia não tenha sido bem sucedida ou não possa ser realizada. Também o aparecimento de novos marcadores de resposta à terapêutica imagiológicos, histológicos e genéticos são fatores que devem ser integrados na abordagem inicial destes doentes de forma a poder ser realizada a melhor terapêutica caso-a-caso. Assim, salienta-se a necessidade de uma abordagem individualizada da doença em que as características do doente são os pilares da decisão terapêutica e da monitorização da doença.

Palavras chave: Acromegália; Abordagem; Diagnóstico; Tratamento

Acromegaly is a disease that represents a diagnostical challenge, not only for its rareness but also because of its slow onset of symptoms and its multisystemic characteristics. The morbidity and mortality in these patients is significant, with a life expectancy 10 years inferior to that of the healthy population. For this reason, it is crucial to follow a correct approach across specialized institutions. Surgery is the only treatment with curative potential and is, therefore, the first line of treatment. In the past years new treatment alternatives have emerged, demonstrating excellent results in controlling the disease in patients with persistent disease after surgery or when surgery is unavailable. New radiological, histologic and genetic markers of response to treatment have also been studied and should be integrated in the initial approach of these patients as an important factor in the decision of the best treatment option in each case. It is important to emphasize the need of an individual approach of acromegaly where the patients' characteristics are the pillars of the treatment's decision and follow-up of the disease.

Key words: Acromegaly; Approach; Diagnosis; Treatment

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

<u>Prefácio</u>	7
<u>Introdução</u>	8
<u>Caso clínico</u>	9
<u>Discussão</u>	12
<u>Etiologia da doença</u>	12
Genética na Acromegália	13
<u>Manifestações clínicas</u>	15
<u>Diagnóstico</u>	21
<u>Tratamento</u>	23
Tratamento cirúrgico	23
Terapêutica médica	24
Terapêutica médica combinada	28
Terapêuticas futuras	30
Radioterapia	30
<u>Monitorização da doença</u>	31
<u>Conclusão</u>	33
<u>Anexos</u>	35
<u>Bibliografia</u>	39

Lista de Acrónimos

GH – Hormona de Crescimento

IGF-1 – Insulin-like growth factor 1

GHRH – Hormona Libertadora da Hormona de Crescimento

HTA – Hipertensão Arterial

RMN – Ressonância Magnética

SAOS – Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides

Prefácio

Este trabalho constitui o meu trabalho final do curso de medicina, baseia-se na descrição de um caso clínico do serviço de endocrinologia do Hospital de Santa Maria e da respectiva discussão, tendo sido realizada uma breve revisão da literatura sobre o tema.

A decisão de realizar o meu trabalho final de mestrado no contexto da Endocrinologia foi fácil por ser uma área da medicina de meu grande interesse, tanto pela sua abrangência em termos clínicos, sendo das especialidades com maior multidisciplinaridade, como pela sua essência.

O primeiro doente com acromegália que vi foi no terceiro ano do curso, numa aula prática de endocrinologia. Era um senhor que apareceu na consulta com as queixas típicas e aspecto físico característico da doença. É uma doença que me intriga, por ser rara e complexa em termos de anamnese e exame objectivo, mas também por ser potencialmente curável. Desde então só vi mais um doente com esta patologia, o doente do caso clínico que descrevo.

Decidi realizar o trabalho sobre a acromegália por ser uma doença que não é profundamente abordada ao longo do curso de medicina e representar, para mim, um dos exemplos do potencial positivo que um diagnóstico precoce acarreta em termos de morbilidade e esperança de vida.

Introdução

A acromegália é uma doença rara que, na maioria dos casos, surge no contexto de um adenoma hipofisário. É caracterizada pela hipersecreção de hormona de crescimento (GH), que estimula a produção hepática de IGF-1.

O excesso de GH e consequentemente de IGF-1 leva ao surgimento de um conjunto de sinais e sintomas que caracterizam a acromegália. São muito típicos os sintomas consequentes do crescimento tecidual, como por exemplo, a hipersudorese, a macroglossia, as artralgias, as alterações faciais, entre outros. Estes condicionam, por sua vez, o desenvolvimento de outras patologias como a Síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS), a Síndrome do canal cárpico, ou ainda a HTA. A hipersecreção de GH e IGF-1 tem também efeitos metabólicos que levam ao surgimento de patologias como a diabetes mellitus tipo 2 e a hipertrigliceridemia.

O tumor hipofisário pode condicionar sintomas provocados pelo seu efeito massa sobre as estruturas adjacentes, podendo resultar em cefaleias, alterações visuais ou sinais secundários ao compromisso de pares cranianos, principalmente do III e VI pares. Todas estas alterações observadas tanto pelo excesso de GH como pelo efeito local do tumor serão abordadas mais profundamente na discussão deste trabalho. A diversidade e inespecificidade de grande parte dos sinais e sintomas que acompanham a acromegália leva a uma grande dificuldade no diagnóstico precoce, sendo o tempo médio entre o início de sintomas e o diagnóstico de 4,5 a 5 anos. (Lavrentaki¹, Paluzzi, Wass³, & Karavitaki, 2017)

Relativamente à sua epidemiologia, a acromegália é uma doença rara, com uma incidência de 0,2 a 1,1 casos por 100 000 e uma prevalência entre os 2,8 a 13,7 casos por 100 000; sendo que a média de idade ao diagnóstico é na quinta década de vida. Na maioria dos estudos a distribuição pelos sexos é semelhante. (Lavrentaki¹, Paluzzi, Wass³, & Karavitaki, 2017)

É uma doença que surge em 90% dos casos no contexto de um tumor hipofisário. Existem algumas síndromes familiares que podem predispor a esta doença. Estes serão abordados neste trabalho na parte da etiologia da doença.

O objetivo deste trabalho é rever a abordagem diagnóstica, terapêutica e de monitorização da acromegália, a propósito de um caso clínico.

Caso clínico

Homem, caucasiano, de 34 anos, é referenciado à consulta de endocrinologia do Hospital de Santa Maria em Agosto 2017, pelo médico do trabalho, por suspeita de acromegália. Apresentava queixas, com vários anos de evolução, de cansaço, sonolência diurna e aumento progressivo dos pés e das mãos (tendo aumentado de 2 números o seu calçado e necessitado de alargar a aliança de casamento quatro vezes). Referia também cefaleias, que cediam parcialmente aos AINEs e negava alterações visuais associadas. Referia queixas osteoarticulares, nomeadamente gonalgia e omalgia bilaterais desde há 4 anos.

Como antecedentes pessoais há a salientar síndrome de apneia obstrutiva do sono, diagnosticada 3 anos antes e diagnósticos recentes de diabetes mellitus tipo 2 e hipertrigliceridemia, encontrando-se medicado com metformina.

Negava antecedentes familiares de patologia médica, genética ou oncológica conhecida.

Ao exame objectivo apresentava facies acromegaloide com prognatismo acentuado (Fig.4), diastema (Fig.1), macroglossia (Fig.3) e proeminência frontal. Apresentava ainda mãos e pés grandes (Fig.5). Apurou-se uma Tensão Arterial de 142/80 mmHg, Frequência Cardíaca de 84 bpm, peso de 99Kg, altura de 1,75m e um IMC 32,3 m/kg2, Glicemia capilar de 220 mg/dL. À palpação, a tiroide estava globosa e sem nódulos palpáveis. O restante exame objectivo não apresentava alterações. Não apresentava alterações dos campos visuais por confrontação.



Fig.1



Fig.2



Fig.3



Fig.4



Fig.5



Fig.6

Era portador de exames complementares de diagnóstico, dos quais se salientam: em relação à avaliação analítica (4/07/2017) uma GH de 48,24 ng/mL (valor de referencia <3 ng/mL), e IGF-1 de 1044 ng/mL (valor de referencia <223 ng/mL) com restante avaliação hipofisária normal, não apresentando nem défices da hipófise anterior nem evidência de hiposecreção hormonal de nenhuma das séries hipofisárias (Anexos, Tabela 1). A RMN realizada a 30/06/2017 mostrava um “volumoso macroadenoma hipofisário ovoíde com 17x15x13mm de maiores diâmetros, com componente intrasselar que determinava remodelação e alargamento da sela turca e um componente supraselar que obliterava parcialmente as cisternas contactando, sem comprimir ou deformar, a vertente inferior do quiasma óptico. Não havia invasão dos seios cavernosos”. (Anexos, Imagem 1 e 2)

Perante a anamnese, o exame objectivo e os exames complementares de diagnóstico, confirmou-se o diagnóstico de macroadenoma hipofisário, produtor de GH (Acromegália).

Foram solicitados, nesta consulta, uma colonoscopia total, um ecocardiograma, o estudo do sono e uma reavaliação analítica dirigida. Foi referenciado à consulta de neuroftalmologia e neurocirurgia.

Manteve seguimento na consulta de neuroendocrinologia, tendo iniciado terapêutica com análogos da somatostatina (octreotido 30 mg/mês), por roncopatia acentuada, enquanto aguardava cirurgia.

Realizou a colonoscopia que identificou pólipos hiperplásicos do cólon (tendo feito polipectomia de um pólipo no cólon transverso e um pólipo no sigmoideu). O ecocardiograma não apresentava alterações significativas.

Assistiu-se a uma redução progressiva dos valores de GH e IGF-1, com melhoria sintomática. (Anexos, Tabela 2)

Foi submetido a cirurgia transfenoidal para ressecção tumoral em Agosto de 2018. O pós-operatório decorreu sem complicações. A histologia da peça operatória mostrava “múltiplos fragmentos alguns de adenohipófise e, maioritariamente com morfologia de adenoma hipofisário, de padrão sinusoidal e pseudorosetoide; com citoplasma cromóforo, PAS negativo; havia ligeira anisocariose e não se observavam mitoses; no estudo IHG observava-se positividade para SF-1 e negatividade para GH,

ACTH, FSH, TSH e PRL. Ki67<1%. Aspectos que eram compatíveis com adenoma gonadotrófico (hormono-negativo)”.

À data da última consulta encontrava-se bem, sem queixas significativas, com uma TA de 130/80 mmHg.

Encontrava-se -se em remissão, apresentando uma GH de <0,05 ng/mL e IGF-1 de 223 ng/mL, (Anexos, Tabela 3) e uma RMN selar (03/05/2019) sem evidência de resíduo ou recidiva do tumor. A restante avaliação hipofisária era normal, sem necessidade de terapêutica de substituição hormonal.

Suspendeu terapêutica com antidiabéticos orais e antihipertensores por melhoria metabólica e clínica.

Foi referenciado às consultas de reumatologia e estomatologia, aguardando cirurgia de correção ortognática.

Discussão

Etiologia da doença

A acromegália resulta de uma hipersecreção de hormona de crescimento (GH).

A hormona de crescimento é uma proteína com 191 aminoácidos e duas ligações de dissulfito que é secretada de forma pulsátil pelas células somatotróficas da hipófise anterior, que, por sua vez, são estimuladas pela hormona libertadora de hormona de crescimento (GHRH) produzida nos núcleos arqueado e ventromedial. A sua secreção é inibida pela somatostatina, hormona também produzida no hipotálamo. Muitas outras hormonas e substâncias podem modular a secreção de hormona de crescimento tais como as hormonas tiroideias, as hormonas sexuais ou a grelina, que levam a uma estimulação da sua produção. (Bello & Garla, 2019)

Apesar de haver evidência da ação mitogénica direta da hormona de crescimento através da expressão do oncogene c-myc, sabe-se que grande parte do seu papel é mediado pela IGF-1 que induz a replicação das células epiteliais e estimula os condrócitos. A IGF-1 é produzida em vários tecidos, nomeadamente no fígado, rins e músculos.

A causa mais frequente de acromegália é a hipersecreção de GH, por um adenoma hipofisário. Raramente pode ocorrer por hipersecreção hipotalâmica de GHRH ou por secreção ectópica de GH ou GHRH, como no caso de alguns tumores neuroendócrinos (tumor carcinoide ou tumor de não pequenas células do pulmão).

Em 90% dos doentes a acromegália resulta de um tumor hipofisário secretor de hormona de crescimento apenas. No entanto, existem também adenomas mistos (somatotróficos e lactotróficos) ou mamosomatotróficos ou plurihormonais, que, para além de GH, podem secretar outras hormonas como a prolactina, nos somatotróficos e lactotróficos e nos mamosomatotróficos. A maior parte destes tumores são esporádicos, no entanto podem resultar de susceptibilidade genética como é o caso na síndrome do complexo de Carney, nas síndromes de MEN1 e MEN4, na síndrome de McCune-Albright, no adenoma hipofisário isolado familiar e no acrogigantismo associado ao X. (Lopes, 2017).

De acordo com as suas dimensões os adenomas classificam-se em microadenomas ($\leq 1\text{cm}$) ou macroadenomas ($>1\text{cm}$), sendo que a maioria são macroadenomas ao diagnóstico.

No caso clínico descrito o doente apresenta uma acromegália por macroadenoma hipofisário produtor de GH, como ocorre na maioria dos casos. Na histologia, a imunohistoquímica foi discordante com o diagnóstico clínico e laboratorial, sendo negativa para GH. Realça-se a importância de, no futuro, ter disponível a análise dos factores de transcrição, nomeadamente do PIT-1, para um diagnóstico mais fidedigno.

Genética na Acromegália

Existem algumas síndromes genéticas que predispõe para a acromegália. Desconhece-se a percentagem de doentes afetados que tenham causa congénita da doença. Sabe-se, no entanto, que quando surge na infância, provocando o gigantismo, 50% dos casos têm um contexto genético identificável.

O adenoma hipofisário isolado familiar é a causa genética de acromegália mais comum. As famílias afetadas podem ser heterógenas, quando os membros apresentam tipos diferentes de adenomas, ou homogéneas quando todos os membros da família apresentam o mesmo tipo de tumor. A sua base genética é desconhecida, no entanto sabe-se que um quinto das famílias afetadas têm uma mutação no gene AIP.

Sabe-se que a mutação heterozigótica do gene AIP pode levar a uma perda da sua função, tendo, no entanto, uma penetrância incompleta. Este gene localizado no cromossoma 11q13 parece ser um gene supressor de tumor. Apesar de se saber que este interfere na via do cAMP, na via inibitória das proteínas G, na via da fosfodiesterase e na via que interfere com a inibição dos receptores da somatostatina, desconhece-se o mecanismo exato pelo qual leva ao surgimento do adenoma.

Os somatotropinomas, co-secretores ou não de prolactina, são os adenomas mais associados a este tipo de mutação, podendo no entanto surgir outros tipos de adenomas, nomeadamente prolactinomas ou adenomas não funcionantes. Os somatotropinomas que têm mutação de AIP são frequentemente macroadenomas com extensão supraselar e surgem em doentes jovens (78% casos com menos de 30 anos). Este tipo

de tumores está também associado a uma pior resposta terapêutica aos análogos da somatostatina, provavelmente porque os análogos da somatostatina de primeira geração levam a um aumento na expressão de AIP que por sua vez aumenta a expressão da proteína ZAC1, associada aos efeitos antiproliferativos destes fármacos. Uma vez que, nos doentes com adenoma hipofisário isolado familiar, a proteína AIP não existe, não haverá expressão de ZAC1, e, consequentemente, não se observarão os efeitos antiproliferativos.

Há uma grande prevalência desta mutação em tumores, que, aparentemente, eram de novo em doentes jovens. Explica-se pela penetrância desta mutação ser incompleta e, consequentemente, existirem nestas famílias muitos portadores assintomáticos. Por esta razão, e apesar de não haver consenso nas recomendações internacionais, é legítimo fazer um rastreio da mutação AIP em doentes com diagnóstico de adenomas hipofisários antes dos 18 anos ou com macroadenomas diagnosticados antes dos 30 anos.

O acrogigantismo ligado ao X é uma síndrome que leva ao surgimento da doença em idades muito jovens, sendo a média de idade ao diagnóstico 1 ano de vida. Ocorre por microduplicação no cromossoma Xq26.3 que leva a uma hiperprodução da proteína GPR101. A maioria dos casos são raparigas e surgem no contexto de mutações de novo, tendo uma penetrância de 100%.

As neoplasias endócrinas múltiplas do tipo 1 (MEN1) e do tipo 4 (MEN4) podem também ser causa genética de acromegália. O gene supressor de tumor MEN1 está localizado no cromossoma 11q13 e codifica a proteína menina. Desconhece-se o mecanismo pelo qual esta mutação leva ao desenvolvimento do tumor mas sabe-se que a menina tem influência sobre diferentes processos, nomeadamente do ciclo celular, da divisão celular, da estabilidade do genoma e da regulação da transcrição. É uma síndrome de hereditariedade autossómica dominante. A acromegália, nestes casos, pode ser devida a um adenoma hipofisário mas também pode surgir no contexto de produção ectópica de GHRH.

O MEN4 é uma síndrome extremamente rara, clinicamente semelhante ao MEN1 em que ocorre mutação no gene CDKN1B.

A síndrome do complexo de Carney é caracterizada por adenomas hipofisários, mixomas cutâneos e cardíacos, doença nodular pigmentada primária das suprarrenais e lesões pigmentadas da pele e mucosas. A mutação mais comum nesta síndrome é no gene *PRKAR1A*, gene supressor de tumor, que codifica uma proteína reguladora da via do cAMP, localizado no cromossoma 17q24. É de transmissão autossômica dominante com uma penetrância completa. A hipersecreção de GH está presente em 80% dos casos e é consequência de uma hiperplasia somatotrófica da hipófise e não de um adenoma hipofisário como nas outras síndromes descritos.

A síndrome de McCune-Albright é caracterizada por displasia fibrosa óssea, manchas *café-au-lait*, hiperfunção endócrina com: puberdade precoce; tireotoxicose; síndrome de Cushing; e hipersecreção de GH. Como acontece na síndrome do complexo de Carney esta é devida a uma hiperplasia hipofisária. A mutação que ocorre nesta síndrome é no gene *GNAS* localizado no cromossoma 20q13.3, um oncogene, que leva a uma ativação contínua da via do cAMP e consequentemente à proliferação das células somatotróficas. (Korbonits, 2017) (Melmed, 2008)

Manifestações clínicas

Relativamente às manifestações clínicas da acromegalia, estas podem ser devidas às concentrações elevadas da hormona de crescimento, e, consequentemente de IGF-1 ou secundárias aos efeitos compressivos do adenoma na região selar. De acordo com as dimensões e crescimento tumoral estes podem incluir cefaleias, alterações visuais, paralisia de pares cranianos, hiperprolactinémia e déficits de secreção da hipófise anterior.

Como referido, pela sua localização anatómica, um tumor hipofisário pode determinar manifestações clínicas pela compressão de estruturas vizinhas, nomeadamente pela compressão do quiasma óptico que se traduz, na maioria dos casos, numa hemianopsia bitemporal. Nos tumores com invasão do seio cavernoso, pode haver compressão de pares cranianos como do nervo oculomotor (III) com

eventual ptose palpebral, estrabismo divergente ou midríase, do nervo troclear (IV) que pode provocar diplopia e do nervo abducente (VI) cujo sintoma será um estrabismo convergente. Um tumor hipofisário que invada o seio cavernoso é de elevado relevo clínico pelas manifestações acima mencionadas associadas à compressão das estruturas anatómicas mas também por dificultar e tornar menos eficiente o tratamento cirúrgico. (AlDallal, 2018)

A Hiperprolactinemia, que ocorre em cerca de 30% dos doentes, pode resultar de hipersecreção de prolactina, se se tratar de um tumor misto, ou pode ser devida ao efeito de compressão de haste com consequente inibição da ação da dopamina secretada pelas células hipotalâmicas (Síndrome de Haste). Nestes últimos casos com níveis séricos de prolactina não muito elevados. Já o hipopituitarismo resulta da compressão tumoral da própria hipófise, tornando as restantes células hipofuncionantes pela alteração da vasculatura do eixo hipotálamo/hipófise, ocorrendo em cerca de 40% dos doentes, com clínica de hipogonadismo, hipotiroidismo ou insuficiência suprarrenal (Quadro 1).

	Manifestações clínicas
Hipogonadismo	Mulheres - Hipoestrogenismo: sintomas vasomotores, disfunção sexual por atrofia vaginal ou disfunção menstrual.
	Homens - Deficiência de testosterona: disfunção erétil, perda da libido, diminuição dos pelos faciais e diminuição do volume testicular.
Hipotiroidismo	Cansaço, intolerância ao frio, obstipação, aumento de peso, bradicardia, alterações menstruais, fadiga muscular, pele seca, dores articulares e musculares.
Insuficiência Suprarrenal	Fadiga, fraqueza muscular, náuseas e vômitos, perda de apetite, perda ponderal, hipotensão sintomática, irritabilidade, depressão e alterações menstruais.

Quadro 1 – Manifestações clínicas dos diferentes deficits hormonais que podem acompanhar a acromegália.

As manifestações sistêmicas da acromegália são muito diversas. Os efeitos diretos da hipersecreção de hormona de crescimento e de IGF-1, traduzem-se pelo crescimento exagerado de múltiplos tecidos, sejam eles tecido conjuntivo, cartilagem, osso, pele ou órgãos viscerais. As alterações faciais são comuns nomeadamente o alargamento dos lábios e nariz, o surgimento de uma bossa frontal, o prognatismo por hipertrofia mandibular (macrognatia), assim como o afastamento das peças dentárias e a consequente má oclusão. Ocorre também um espessamento generalizado da pele por depósito aumentado de glicosaminoglicanos levando a sintomas de hiperhidrose (ocorrendo em cerca de 50% dos doentes) e aumento progressivo dos dedos das mãos e pés, muito marcados no doente do caso clínico apresentado. Outra alteração associada à hipersecreção de Hormona de Crescimento é a macroglossia, também presente no caso clínico.

A acromegália acompanha-se também de organomegalias nomeadamente bócio, hepatomegália, esplenomegália, cardiomegália, assim como hiperplasia da próstata, entre outras. (AlDallal, 2018)

Relativamente ao bócio, este pode ser por aumento da glândula tiroideia de forma difusa ou multinodular. Esta alteração do tamanho da glândula geralmente não se associa a alterações da sua função, no entanto estão descritos casos de hipertiroidismo subclínico. A hiperplasia da glândula tiroideia está associada também a uma maior incidência de neoplasia da tiroide nestes doentes. (Woliński K1, 2017)

Em termos cardiovasculares surgem várias complicações consequência da cardiomegália e hipertensão arterial, nomeadamente cardiomiopatia, hipertrofia do ventrículo esquerdo, septo hipertrófico assimétrico, alterações da condução que condicionam o surgimento de arritmias e insuficiência cardíaca. Também a doença valvular (insuficiência mitral e aórtica) apresenta elevada incidência nestes doentes.

Estes doentes podem apresentar deformações osteoarticulares importantes, resultantes da artropatia hipertrófica secundária à hiperestimulação da IGF-1 no tecido sinovial e cartilágneo. (AlDallal, 2018)

O SAOS, que o nosso doente apresenta, é muito comum nestes doentes com uma incidência de 69%. É de causa anatómica, tanto pela macroglossia, como pelo próprio espessamento dos tecidos da faringe e laringe. (AlDallal, 2018) (Laurence Katznelson, 2014)

Os doentes com acromegália têm um aumento de incidência de pólipos e divertículos do cólon e cancro colorretal. Isto ocorre por hiperplasia e posterior

metaplasia das células epiteliais intestinais. Estes doentes devem, por isso, fazer colonoscopia à data do diagnóstico e periodicamente de 5 em 5 anos ou 10 em 10 anos, de acordo com os achados iniciais.

Por fim, a fadiga referida pelo nosso doente é de causa multifactorial, podendo-se explicar primariamente pela síndrome de apneia obstrutiva do sono, mas também pela DM, a neuropatia ou pela a doença cardiovascular.

Um estudo observacional realizado em França em 2018, ACRO-POLIS (Chanson, 2018), tentou determinar quais eram as manifestações iniciais desta doença, já que o atraso diagnóstico é muito comum. Estima-se que entre o início dos sintomas e o diagnóstico haja um atraso de cerca de 5 a 10 anos, por se tratar de uma doença rara, com instalação insidiosa e progressiva das manifestações clínicas. O objectivo deste estudo era orientar os médicos de todas as especialidades no diagnóstico e elevar o grau de suspeição perante algumas associações de sintomas.

Resultou que as manifestações mais comuns eram as morfológicas (aumento das mãos e pés), as alterações faciais, a síndrome de apneia obstrutiva do sono e a astenia (Fig.1). No caso das mulheres as cefaleias eram a principal manifestação clínica, enquanto que nos homens era o SAOS a comorbilidade mais comum (Fig.2). (Philippe Caron, 2018)

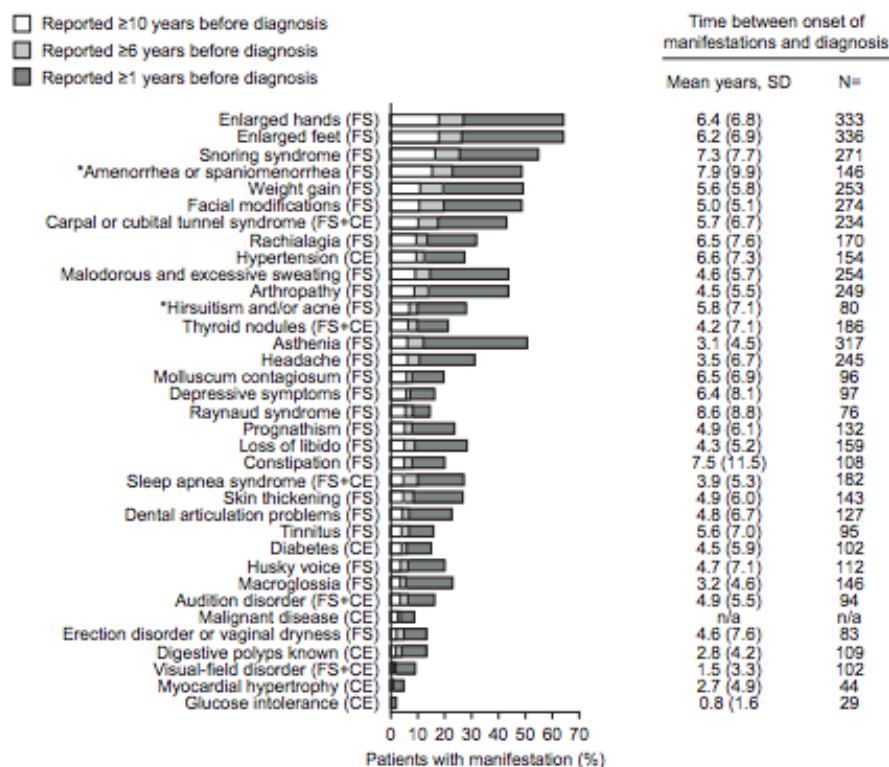


Fig. 1 – Retirada de *Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-POLIS study*, demonstra a sequência cronológica entre o surgimento dos sintomas e o diagnóstico. Ilustra assim a importância do atraso diagnóstico na abordagem da acromegalia.

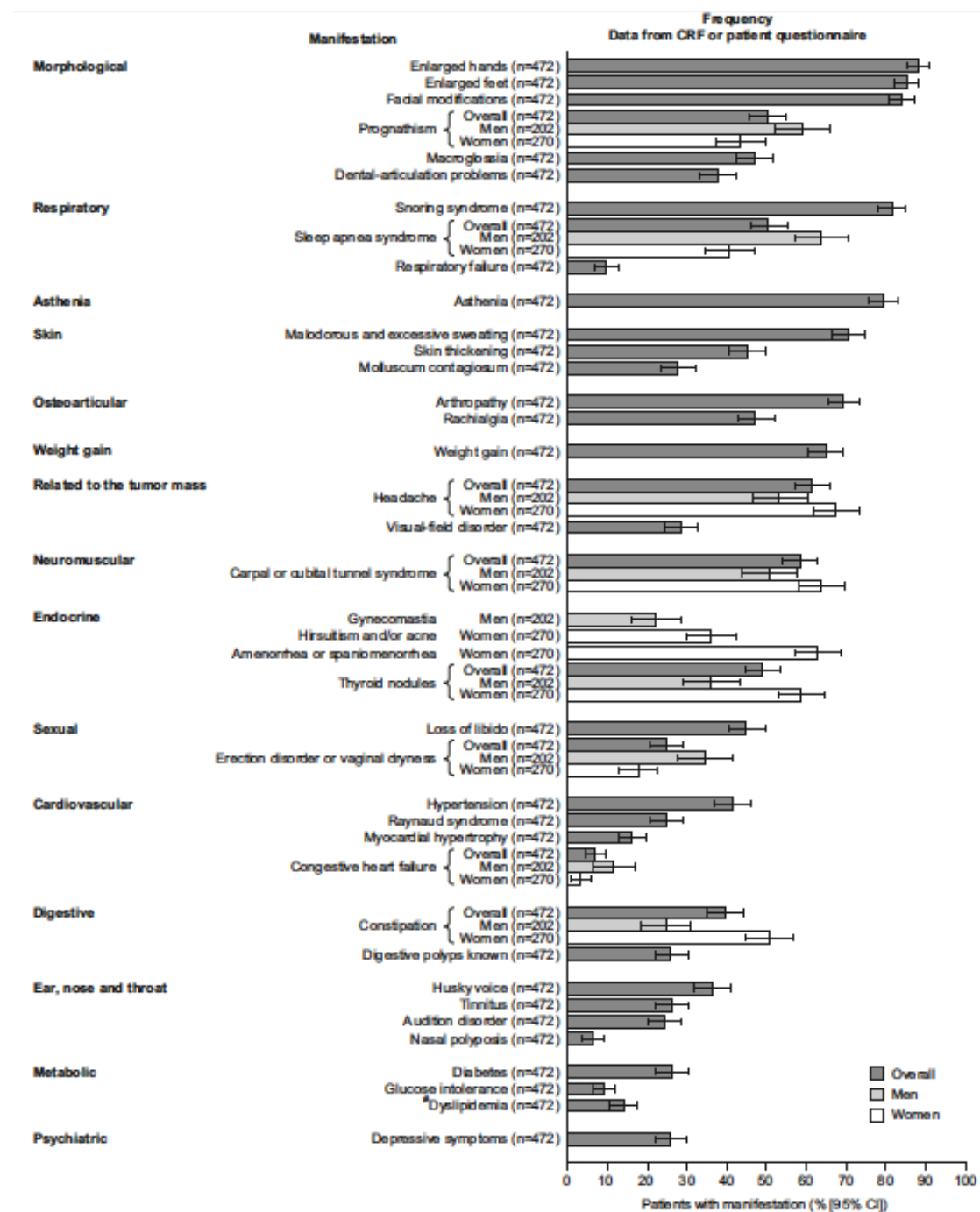


Fig. 2 - Retirada de *Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-POLIS study*, representa a frequência dos sintomas e comorbilidades aquando o diagnóstico de acromegália com as diferenças observadas entre os sexos. As barras representam a percentagem de doentes com cada manifestação.

No caso clínico descrito as cefaleias referidas pelo doente traduziam o efeito de massa do tumor. Apresentava alterações fenotípicas e metabólicas próprias da

hipersecção de GH, de que há a salientar: as alterações faciais marcadas com prognatismo, diastema, bossa frontal e macroglossia, que dificultava a fala; encontrava-se hipertenso à observação; e com uma glicemia capilar de 220 mg/dL. O doente referia ainda os diagnósticos recentes de SAOS, Diabetes Mellitus e Hipertrigliceridemia, frequentes nesta patologia.

Diagnóstico

Como realizado no nosso caso clínico o diagnóstico da acromegália passa tanto pela clínica, como pela bioquímica e pela imagiologia.

A decisão de rastrear um doente com suspeita de acromegália prende-se primariamente na clínica apresentada pelo mesmo. No entanto, considera-se hoje em dia que o rastreio também deve ser realizado em doentes com patologias que, quando presentes simultaneamente, são suspeitas de acromegália; por exemplo, um doente que se apresente com diagnósticos simultâneos de diabetes mellitus tipo 2, síndrome do canal cárpico, hipertensão arterial, artrite e síndrome da apneia obstrutiva do sono (Laurence Katznelson, 2014).

Perante a suspeita de acromegália, recomenda-se dosear a IGF-1 por ser um teste com elevado valor preditivo negativo, mas também pelo doseamento da GH ser de difícil concretização e interpretação, tanto pela pulsabilidade da sua secreção, como pelo facto de ter uma semi-vida curta (cerca de 20 min) e pelas mudanças na secreção associadas ao sono, ao exercício, ao stress e ao jejum e mudanças da própria hormona associada à idade e ao estado nutricional do doente. Para além disto, a hormona de crescimento pode estar elevada nalgumas situações clínicas como em doentes com diabetes mellitus descontrolada, doentes com doença hepática, doença renal crónica, situações de inflamação sistémica ou ainda em doentes com anorexia nervosa e pode estar naturalmente diminuída em situações de hiperglicemia crónica pela supressão contínua da mesma. Todas estas variações não acontecem de forma tão significativa com a IGF-1, e esta reflete a produção da hormona de crescimento nos últimos dias ou semanas por ser produzida em resposta à mesma. Quando a concentração sérica de IGF-1 se encontra elevada realiza-se a prova de supressão da GH, em que se medem os níveis séricos desta após ingestão de 75gr de glicose aos 30,

60, 90 e 120 minutos. Nos doentes com acromegália não ocorre supressão de GH para valores $< 1,0$ ng/mL. Um aspecto importante e que deve ser salientado é que os níveis séricos estimados, tanto para a IGF-1 como para a GH, devem ser adequados à idade do doente; e por esta razão os valores de referência podem ser variáveis com a faixa etária.

A apresentação clássica da acromegália bioquimicamente é o aumento das concentrações séricas de IGF-1 e uma não supressão da hormona de crescimento com uma sobrecarga de glucose oral. Recentemente chegou-se à conclusão de que não são necessários estes mesmos parâmetros para se fazer o diagnóstico de acromegália. Sendo que um doente com acromegália pode apresentar valores discordantes de GH e IGF-1. Assim é importante salientar o facto de que não devemos excluir a hipótese de um diagnóstico de acromegália em doentes que não têm os achados bioquímicos clássicos, como pode ocorrer em doentes medicadas com estrogénios orais que tornam o fígado menos responsivo à GH, podendo apresentar elevação da GH e IGF-1 normal. (Laurence Katznelson, 2014)

Após confirmado bioquimicamente o diagnóstico de acromegália deve-se passar à procura imagiológica da lesão causadora da hipersecreção da hormona de crescimento. Tendo em conta que 95% dos casos da doença são provocados por um adenoma hipofisário, o passo seguinte passa preferencialmente pela ressonância magnética esfeno-selar.

Perante o diagnóstico de acromegália devem-se investigar as comorbilidades mais frequentes, nomeadamente HTA, DM, doença cardiovascular, doença osteoarticular e SAOS. Como referido anteriormente, estes doentes devem ainda realizar à data do diagnóstico uma colonoscopia e uma ecografia tiroideia, se a clínica o justificar. Também se deve avaliar a função hipofisária para excluir eventuais déficits hormonais.

Tratamento

O objectivo da terapêutica da acromegália é normalizar os níveis séricos de IGF-1 de forma a reduzir as comorbilidades metabólicas, cardiovasculares e respiratórias destes doentes. Nos doentes com macroadenomas é importante reduzir o volume tumoral e prevenir o seu crescimento.

Existem três modalidades de tratamento da acromegália: a cirurgia, a terapêutica médica e a radioterapia, sendo a cirurgia transfenoidal a primeira linha de tratamento sempre que possível.

Tratamento cirúrgico

Quando realizada por um neurocirurgião experiente a taxa de sucesso da cirurgia transfenoidal da hipófise ronda os 80% nos doentes com microadenomas intraselares, sendo de cerca de 40 a 50% nos macroadenomas. (A. Muhammad, 2015)

Os macroadenomas são muitas vezes de grandes dimensões, com crescimento supraselar e para o seio cavernoso, o que dificulta a ressecção cirúrgica completa (Messerer, 2016). Para além das dimensões, o risco de iatrogenia cirúrgica em tumores invasivos também limita o sucesso da cirurgia. (Vanessa Bricenoa, 2017)

O sucesso deste tipo de cirurgia é ditado pela queda quase imediata dos valores de hormona de crescimento séricos para $<1,0$ ug/L e da IGF-1 nas semanas seguintes para valores apropriados à idade (Messerer, 2016).

Por outro lado, a cirurgia pode apenas ter um intuito descompressivo em situações com compressão quiasmática em que a ressecção completa é pouco provável, não só para melhoria da visão como para otimizar a resposta à terapêutica médica subsequente.

Como todas as cirurgias, esta acarreta também riscos e potenciais complicações, nomeadamente, hipopituitarismo, diabetes insípida central, rinorréia e meningite. Sendo que estas complicações são mais comuns em doentes com macroadenomas pela complexidade cirúrgica ser superior.

Terapêutica médica

A terapêutica médica da acromegália é recomendada para os doentes com persistência de doença após ressecção cirúrgica ou para aqueles em que a cirurgia não é possível. A terapêutica médica pré-operatória apenas está indicada como tentativa de melhorar comorbilidades que aumentem o risco cirúrgico, como a insuficiência cardíaca ou o SAOS.

No caso do doente apresentado iniciou-se terapêutica com octreotido enquanto aguardava cirurgia por SAOS e roncopatia acentuada.

Os análogos dos receptores da somatostatina constituem o pilar da terapêutica médica da acromegália.

Existem outras alternativas terapêuticas, como os agonistas dopaminérgicos e o pegvisomant.

Análogos da somatostatina de primeira geração (Octreotido, Lanreotido)

Os análogos da somatostatina de primeira geração são o octreotido e o lanreotido. Atuam pela ligação e ativação dos receptores da somatostina, principalmente do tipo 2 (SSTR2).

Até à data foram identificados cinco subtipos de receptores da somatostatina (SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4, SSTR4, SSTR5). Os SSTR2 são os receptores com maior expressão na maioria dos somatropinomas, que também expressam, embora em menor número, SSTR5, entre outros. A eficácia da terapêutica com os análogos da somatostatina de primeira geração depende da concentração dos SSTR2.

Foi descrito em alguns estudos que o hipersinal em T2 na RM se associa a um padrão escassamente granulado na imunohistoquímica da peça operatória, o que parece traduzir uma menor expressão de SST2 em relação aos densamente granulados. Consequentemente estes doentes apresentam uma pior resposta à terapêutica com análogos da somatostatina de primeira geração (Iulia Potorac Patrick Petrossians, 2016).

O octreotido e o lanreotido não são exatamente iguais; o lanreotido é de administração subcutânea profunda em seringas previamente cheias, e o

octreotido é de administração intramuscular e requer reconstituição antes da sua utilização (A. Muhammad, 2015).

Os análogos da somatostatina de primeira geração têm efeitos antiproliferativos das células tumorais hipofisárias, que parecem ser mediados pelos receptores da somatostatina, a ativação dos quais produz apoptose, inibição do ciclo celular e inibição dos efeitos dos fatores de crescimento. Os mecanismos subjacentes a estes efeitos diretos ainda não estão bem esclarecidos, embora se saiba que algumas vias ativadas pela ligação aos receptores SSTR2 têm um papel conhecido no crescimento celular (Anna Maria Colao, 2016).

Dados recentes mostram taxas de controlo da acromegália que variam entre os 20-40% (Roula Zahr, 2018) com os análogos da somatostatina de primeira geração, apresentando o octreotido e o lanreotido eficácias equivalentes (Melmed, 2008). Para além do controlo bioquímico da doença, assiste-se a uma melhoria das comorbilidades nos doentes sob esta terapêutica, nomeadamente da síndrome do canal cárpico, da roncopatia, do SAOS e da hipertrofia ventricular esquerda.

Relativamente aos efeitos secundários dos análogos da somatostatina de primeira geração salientam-se os efeitos gastrointestinais: desconforto abdominal, náuseas e esteatorreia. Também podem surgir cálculos biliares nos primeiros 18 meses, que estão associados à diminuição da contratilidade pós-prandial da vesícula, levando a uma diminuição do seu esvaziamento. (A. Muhammad, 2015)

Pasireotido

O pasireotido também faz parte da classe dos análogos da somatostatina. É um fármaco recente que para além da afinidade ao SSTR2 tem afinidade para outros receptores nomeadamente para o SSTR5. Estes receptores são também importantes no metabolismo da glicose por estarem presentes nos ilhéus pancreáticos. O perfil de segurança do pasireotido é semelhante ao dos análogos de primeira geração, excepto para o aumento de aparecimento de diabetes, pelo que é recomendado fazer uma avaliação da glicemia prévia ao início da

terapêutica e no decurso da mesma. O mecanismo da hiperglicemia mediado pelo pasireotido não está completamente esclarecido. Parece haver uma redução da secreção de insulina e das hormonas incretinas. Por esta razão, os inibidores de DDP4 e os agonistas GLP-1 parecem ser os antidiabéticos mais eficazes na terapêutica da diabetes induzida por este fármaco. (A. Muhammad, 2015).

Em termos de eficácia o pasireotido apresentou bons resultados na normalização da IGF-1 e GH em doentes mal controlados com octreotido e lanreotido (Mônica R Gadelha, 2014).

Pegvisomant

O pegvisomant é um análogo da GH com 191 aminoácidos, que possui uma mutação glicina-lisina (resíduo 120), bem como a substituição adicional de 8 aminoácidos que aumenta a afinidade do pegvisomant à ligação ao receptor da GH em relação à molécula de GH nativa, competindo com a GH e inibindo a sinalização desta hormona a nível celular.

A monitorização da sua eficácia é feita através do doseamento da IGF-1 já que as concentrações de GH permanecem inalteradas, podendo mesmo aumentar por feedback negativo.

O pegvisomant não possui efeitos diretos antiproliferativos nos adenomas hipofisários. Pelo facto de interromper o mecanismo de feedback que controla a secreção de GH existe a possibilidade de haver um aumento da massa tumoral, principalmente quando utilizada em monoterapia, sem associação a fármacos com efeitos antiproliferativos comprovados, como os análogos da somatostatina. Por este motivo o pegvisomant não deve ser opção terapêutica preferencial nos doentes com resíduos tumorais grandes ou com adenomas de grandes dimensões (Nicholas A. Tritos, 2016). É recomendado fazer ressonâncias magnéticas periódicas para vigilância, inicialmente cada 6 a 12 meses e após isso, se ao fim de um ano, não houver crescimento tumoral, anualmente (Georgia Ntali, 2015).

Outro aspecto relevante no uso deste fármaco é a possível toxicidade hepática, não devendo ser utilizado em doentes com função hepática alterada. Nos doentes sob esta terapêutica deve ser monitorizado o perfil hepático (transaminases e função hepática), nos primeiros seis meses de tratamento mensalmente e após isso cada quatro a seis meses. Deve ser considerada a descontinuação do fármaco se houver um aumento superior a três vezes do limiar da normalidade das transaminases (A. Muhammad, 2015).

Um estudo internacional que incluiu 2090 doentes, ao longo de 12 anos, comprovou a eficácia e segurança do pegvisomant, demonstrando que cerca de 72% dos doentes não tinham alterações significativas no tamanho do tumor e que apenas 3% dos doentes que inicialmente tinham transaminases normais aumentaram estas últimas em mais de 3 vezes o seu valor considerado normal (Michael Buchfelder, 2018).

O pegvisomant tem um benefício comprovado que é a melhoria da sensibilidade periférica à insulina, o que a longo prazo leva a uma diminuição das glicémias em jejum. Por esta razão está indicado nos casos em que há uma componente resistente ao tratamento da diabetes mellitus (A. Muhammad, 2015).

O pegvisomant é de uso diário, de administração subcutânea e a sua dose é de 10mg iniciais devendo ser reajustada nas semanas subsequentes, consoante os valores séricos de IGF-1, sendo feitos ajustes de 5mg de cada vez e podendo chegar à dose máxima de 30mg/dia. As doses necessárias variam de pessoa para pessoa, dependendo de vários factores, nomeadamente o peso do doente, o sexo (as mulheres necessitam de doses superiores) e se já realizou ou não radioterapia.

Agonistas da Dopamina

Fisiologicamente a dopamina estimula a secreção da GH, mas verificou-se que os agonistas dopaminérgicos suprimem paradoxalmente a hipersecreção de GH, nos doentes com acromegália. Os agonistas da dopamina foram os primeiros fármacos a ser usados nesta patologia.

A expressão de receptores dopaminérgicos nos somatotropinomas, predominantemente o subtipo 2 (D2R), foi confirmada por diferentes grupos. Sabe-se, hoje em dia, que os D2R e os SSTR5 podem heterodimerizar. Desta forma os agonistas da dopamina podem potenciar a ação dos análogos da somatostatina.

A bromocriptina tem efeitos clínicos apenas modestos na acromegália, reduzindo a concentração sérica de GH, mas apenas normalizando a IGF-1 em 10% dos doentes.

A cabergolina é um derivado ergotaminérgico, mais seletivo para D2R. A sua longa duração de ação permite uma toma semanal ou bisemanal. (Emmanuelle Kuhn, 2016)

Uma meta-análise mostrou que cerca de 30% dos doentes obtiveram controlo bioquímico com a cabergolina. Parece ser mais eficaz nos doentes com elevações modestas de GH e IGF-1 (até 1,5x do limite superior do normal) com ou sem hiperprolactinémia concomitante. (Laurence Katznelson, 2014) (Jens Bollerslev, 2019)

Os efeitos secundários dos agonistas dopaminérgicos incluem alterações gastrointestinais, congestão nasal, fadiga e hipotensão ortostática. Podem ocorrer valvulopatias nos doentes tratados com altas doses de cabergolina, o que não ocorre na maioria dos doentes com acromegália em que a dose habitual é inferior a 2mg por semana. (Emmanuelle Kuhn, 2016)

Uma das vantagens destes fármacos é o seu preço, que é consideravelmente inferior ao dos restantes fármacos utilizados para a terapêutica da acromegália.

Terapêutica médica combinada

Nas situações em que a doença persiste após início de terapêutica com análogos da somatostatina pode-se optar por uma terapêutica médica combinada. Apesar de não existir uma definição clara do que é a resistência aos análogos da somatostatina, cerca de 10% dos doentes sob esta terapêutica não apresentam resposta à mesma. Sabe-se que algumas características no tumor podem predizer a resistência aos análogos da somatostatina, nomeadamente uma histologia escassamente

granulada (que se traduz num hipersinal em T2 na RMN), a presença da mutação AIP, uma expressão diminuída dos SSTR2 e um índice Ki67 elevado. (Lim & Fleseriu, 2016)

Existem várias combinações de fármacos possíveis, sendo as recomendadas a combinação dos análogos da somatostatina com os agonistas dopaminérgicos e a combinação dos análogos da somatostatina com o pegvisomant (Laurence Katznelson, 2014).

A terapêutica combinada com os análogos da somatostatina e o pegvisomant demonstrou uma eficácia na normalização dos valores de IGF-1 em doentes previamente mal controlados sob monoterapia com os análogos da somatostatina de 95%. Para além do seu papel no controlo bioquímico da doença, esta combinação parece ter um efeito positivo na qualidade de vida destes doentes, com melhorias clínicas como a melhoria do edema, do cansaço e das cefaleias; assim como ser benéfico nos doentes com cardiomiopatia, com uma melhoria significativa da hipertrofia ventricular esquerda e da função diastólica (Auriemma RS, 2016).

Nos doentes a fazer esta combinação de fármacos é importante manter uma vigilância apertada do perfil hepático, pela hepatite medicamentosa ser um efeito adverso conhecido do pegvisomant e também por haver maior risco de ocorrência em doentes a fazer análogos da somatostatina concomitantemente.

A adição da cabergolina aos análogos da somatostatina em situações em que a monoterapia com estes últimos não foi eficaz na normalização dos valores de IGF-1, é uma alternativa terapêutica interessante e com resultados notórios. Vários estudos demonstraram uma normalização da IGF-1 em cerca de 42 a 56% dos doentes a quem foi adicionada a cabergolina à terapêutica com análogos da somatostatina. Os mecanismos pelos quais esta terapêutica combinada leva a uma supressão da secreção de GH não são totalmente esclarecidos, mas como mencionado anteriormente, parece haver um efeito sinérgico destas duas classes de fármacos. (Lim & Fleseriu, 2016)

São conhecidos alguns efeitos adversos desta combinação terapêutica, nomeadamente náuseas, cefaleias, hipotensão e tonturas. A descontinuação da terapêutica por intolerância aos efeitos adversos é, no entanto, rara. (Lim & Fleseriu, 2016)

Em doentes que sejam intolerantes aos análogos da somatostatina pode-se optar por realizar terapêutica com pegvisomant e se não ocorrer normalização da IGF-

1 adicionar a cabergolina. Esta terapêutica combinada apresentou uma eficácia superior que o pegvisomant ou a cabergolina em monoterapia. (Higham CE, 2012)

Terapêuticas futuras

Octreotido oral

Até à data, as terapêuticas médicas mais eficazes para a acromegália são injetáveis, de administração difícil e dolorosa, o que constitui um incómodo para o doente e um desafio para os profissionais de saúde.

O octreotido oral é um fármaco em estudo de fase III, que surgiu para facilitar a medicação destes doentes. As cápsulas são de acetato de octreotido não modificado e formuladas de forma a torná-las mais permeáveis, permitindo uma boa absorção a nível intestinal.

Em termos de eficácia num estudo realizado a 155 doentes, totalmente ou parcialmente controlados, sob terapêutica injetável com análogos da somatostatina e a quem se mudou para terapêutica com octreotido oral apurou-se que 65% dos doentes mantiveram os objectivos terapêuticos com níveis de IGF-1 < 1,3*ULM e GH < 2,5ng/mL (Shlomo Melmed V. P.-K., 2015).

Se for aprovada a sua utilização na terapêutica da acromegália, o octreotido oral irá ter um impacto importante na qualidade de vida destes doentes, obviando terapêuticas dolorosas e o incómodo de visitas hospitalares obrigatórias.

Radioterapia

A radioterapia é a terceira linha de tratamento da acromegália, estando indicada quando, após cirurgia, persiste uma massa tumoral residual, ou quando a terapêutica médica está indisponível, não é eficaz ou não é tolerada. Existem vários tipos de radioterapia, nomeadamente a convencional e a estereotáxica. A radioterapia convencional determina um controlo de crescimento tumoral em 80 a 100% dos doentes e normalização da GH/IGF-1 em 60 a 80% dos doentes.

As técnicas de radioterapia estereotáxica foram desenvolvidas desde 1950 e incluem várias modalidades como a Gammaknife, a cyberknife, e o acelerador linear, que produzem fótons de alta energia. Pode ser administrada em dose única, como a gammaknife, ou em pequenas fracções.

A forma de dose única, gammaknife, não pode ser realizada em todos os doentes, apenas se estiver assegurado imagiologicamente que o tumor está uma distância de segurança do quiasma óptico por poder provocar cegueira irreversível se acidentalmente atingir esta estrutura. (Laurence Katznelson, 2014)

Uma das limitações da radioterapia é a demora dos seus efeitos terapêuticos, que ocorrem cerca de 5 a 15 anos após o procedimento e o risco de efeitos adversos que determinam um aumento da mortalidade destes doentes. Os efeitos adversos mais frequentes são o hipopituitarismo (30-80%); a neuropatia óptica (0-5%); déficits dos pares cranianos e necrose cerebral (0,3%); tumores secundários (2% aos 10 a 20 anos); AVC (4% até aos 5 anos e até 21% aos 20 anos); e alterações cognitivas (Gheorghiu, 2017).

Monitorização da doença

No caso clínico o doente apresenta-se atualmente em remissão. Nos primeiros meses após a cirurgia é importante manter o doente sob vigilância bioquímica dos valores de IGF-1 e GH pelo risco de recaída precoce, por ineficácia cirúrgica. Consequentemente deve-se manter vigilância adequada à evolução clínica de cada doente.

Os critérios de remissão da doença são definidos pelos valores séricos normais de IGF-1 adequados à idade do doente e níveis de GH $< 1,0 \mu\text{g/L}$ numa avaliação aleatória. No caso de se realizar tratamento com pegvisomant o marcador bioquímico de monitorização é a IGF-1. Relativamente ao volume tumoral, espera-se uma redução do mesmo em cerca de 20 a 25% em doentes a realizar terapêutica médica com análogos da somatostatina. Também a melhoria clínica das comorbilidades é importante para o controlo da doença; existem, hoje em dia, algumas ferramentas que se podem utilizar para monitorizar a atividade da doença como o SAGIT (*Signs and symptoms, associated comorbidities, GH leves, IGF1 leves and tumour profile*) e o ACRODAT (*acromegaly disease activity tool*) que fornecem medidas objectivas dos

sinais e sintomas da acromegália, das comorbilidades, do perfil tumoral e dos níveis de GH e IGF1. (Shlomo Melmed M. D., 2018) (A. Giustina, 2010)

A acromegália associa-se a um aumento da mortalidade em relação à população em geral, principalmente pelas suas complicações cardiovasculares e respiratórias. Sendo as mais prevalentes a cardiomiopatia hipertrófica, o SAOS e a insuficiência respiratória. É, por isso, importante a terapêutica precoce e efetiva destas comorbilidades.

O controlo bioquímico da GH e IGF-1 está associado a uma melhoria franca da patologia cardíaca. Quanto à patologia respiratória, nomeadamente ao SAOS, o controlo hormonal da acromegália na maioria dos casos diminui a gravidade dos sintomas, embora esta possa persistir.

Em relação às complicações metabólicas da acromegalia (DM, dislipidemia, HTA) os efeitos do controlo da doença são variáveis; a cirurgia melhora a tolerância à glicose, DM e dislipidemia; a terapêutica médica melhora o metabolismo lipídico, sendo os seus efeitos variáveis a nível do metabolismo da glucose (em dependência da terapêutica médica utilizada). (Rosario Pivonello, 2017)

A acromegália associa-se a uma maior incidência de cancro, nomeadamente de neoplasia colorretal, neoplasia da tiroide, neoplasia da mama, gástrica e do trato urinário. O controlo bioquímico da GH e IGF-1 parece proteger os doentes destas complicações (Jakob Dal M. Z.-R., 2018) (Bolfi F, 2018).

Na maioria dos casos, nos doentes com acromegália, apesar da remissão da doença as complicações sistémicas não revertem na sua totalidade, pelo que, estes doentes devem manter um acompanhamento a longo prazo.

Conclusão

A acromegália é uma doença rara e com um quadro clínico extremamente insidioso, o que dita a importância do seu reconhecimento, de forma a poupar o doente às manifestações da doença irreversíveis, nomeadamente as deformações faciais e esqueléticas das quais resultam inúmeros problemas médicos e psicológicos.

A abordagem da acromegália deve ser feita de forma holística, nunca esquecendo que esta é uma doença multissistémica que requer uma abordagem multidisciplinar para controlar e reverter as suas comorbilidades.

Perante a suspeita de acromegália, a anamnese deve incidir sobre todas as possíveis comorbilidades que acompanham a doença. De seguida deve ser realizado o rastreio bioquímico de IGF-1 e eventualmente, se este se encontrar alterado, deve ser realizada a prova de supressão oral à GH. Uma vez feita a confirmação bioquímica deve-se realizar uma RMN supresselar, uma vez que em 90% dos casos existe um adenoma hipofisário como lesão responsável pela hipersecreção de GH.

Se possível a cirurgia é a terapêutica de primeira linha, por ser a única curativa. Se esta for bem sucedida não são necessárias outras medidas terapêuticas, apenas a monitorização do doente 6 meses mais tarde. No entanto se a ressecção tumoral for incompleta, deve ser iniciada terapêutica médica, sendo a primeira linha os análogos da somatostatina. Nos casos de persistência da doença sob esta terapêutica, pode-se optar por iniciar outro tipo de terapêutica médica, como a cabergolina ou o pegvisomant, pela radioterapia ou por uma nova cirurgia, de acordo com a situação clínica.

O caso clínico apresentado confirma o desafio que um diagnóstico de acromegália acarreta, tendo-se verificado um atraso de vários anos entre o início dos sintomas e a confirmação diagnóstica, com as consequentes alterações fenotípicas exuberantes, e complicações metabólicas e respiratórias, que justificaram iniciar terapêutica com análogos da somatostatina antes da terapêutica cirúrgica.

A cirurgia transfenoidal confirmou o seu potencial curativo na acromegália, mesmo tratando-se de um doente com macroadenoma, como no caso descrito, encontrando-se o doente em remissão bioquímica da doença, comprovado pelos valores da GH e IGF-1. Salientamos a importância deste tipo de cirurgia ser realizado

por um neurocirurgião experiente, como ocorreu no doente apresentado, que para além de ter ficado curado da acromegália, não ficou com nenhum deficit hormonal.

Sendo a acromegália uma doença multissistémica é fundamental nestes doentes uma abordagem multidisciplinar que inclua não só a neurocirurgia, neuroftalmologia e endocrinologia mas também outras especialidades que sejam adequadas às comorbilidades que cada doente apresente. No caso clínico referenciou-se o doente à pneumologia, à reumatologia e à estomatologia/cirurgia maxilo-facial. Estes doentes devem ser seguidos num hospital terciário que assegure o seu acompanhamento adequado e o acesso às terapêuticas específicas para a acromegália.

Anexos

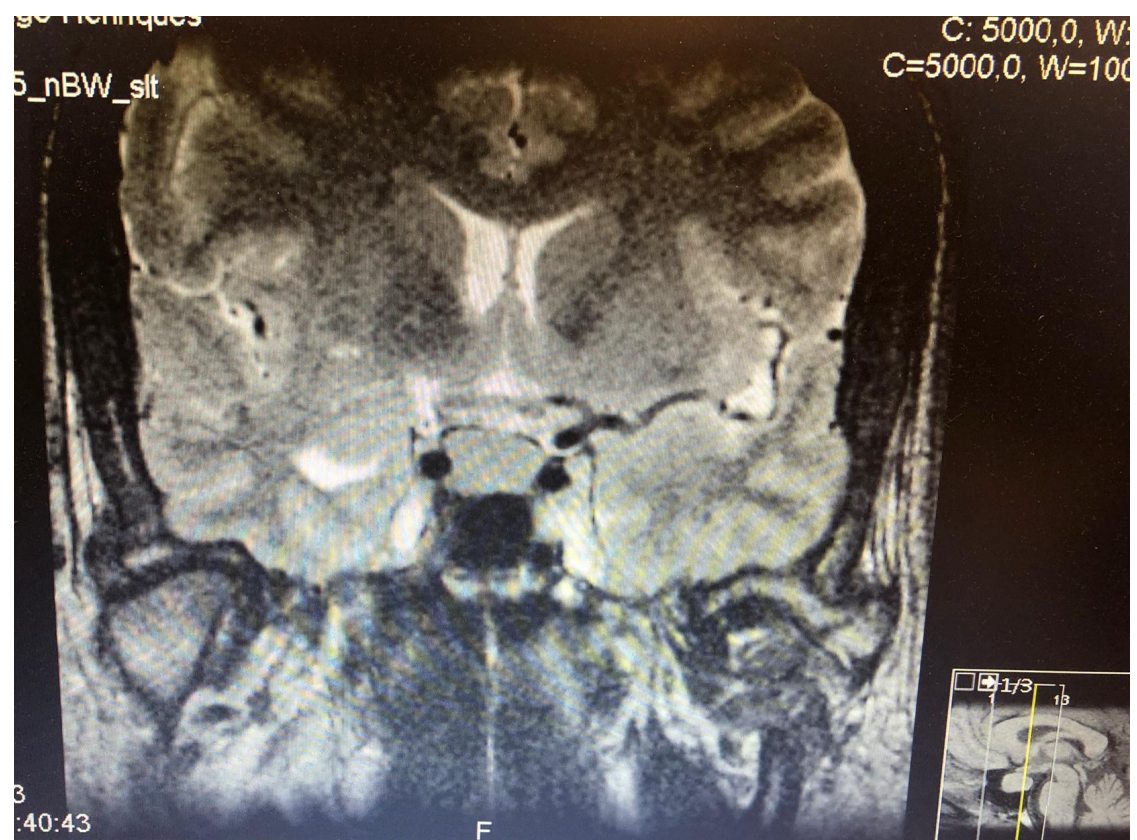
- Avaliação analítica de 04/07/2017:

Valores de referência

Hemoglobina	14,4 g/dL	13,0-17,5
Glucose	145 mg/dL	70-110
HbA1c	10,6 %	4,0-6,0
Triglicéridos	142 mg/dL	< 150
Colesterol total	149 mg/dL	<220
Colesterol HDL	40 mg/dL	< 40
Colesterol LDL	81 mg/dL	< 110
Fósforo	4,4 mg/dL	3,0-4,5
Ureia	45 mg/dL	15-45
Creatinina	0,89 mg/dL	0,70-1,20
TSH	1,12 mU/L	0,30-4,20
T4	1,33 ng/dL	0,93-1,70
LH	2,1 mU/dL	1,3-9,8
FSH	3,5 mU/mL	1,5-12,9
Testosterona total	283 ng/dL	240-830
PTH	16,9 pg/mL	12-65
GH	48,24 ng/mL	<3
IGF-1	1044 ng/mL	63,4-223
Cortisol	14,7 µd/dL	6,0-15,0
Microalbuminúria	4,52 mg/L	<20

Tabela 1

- RMN (30/06/2017):



- Avaliação analítica (19/10/2017)

Valores de referência

Glucose	141 mg/dL	70-110
HbA1c	6,5 %	4,0-6,0
Colesterol LDL	91 mg/dL	<110
TSH	1,06 mU/dL	0,30-4,20
T4	1,32 ng/dL	0,93-1,70
LH	4,89 mU/dL	1,3-9,8
FSH	4,7 mU/dL	1,5-12,9
Testosterona total	203 ng/dL	240-830
GH	29,4 ng/mL	<3
IGF-1	926 ng/mL	63,4-223
Cortisol	8,5 µd/dL	6,0-15,0
ACTH	69 pg/mL	7,2-63,3

Tabela 2

- Avaliação analítica (27/12/2018)

Valores de referência

Hemoglobina	15,4 mg/dL	13,0-17,5
Glucose	97 mg/dL	70-110
HbA1c	5,2 %	4,0-6,0
Triglicéridos	142 mg/dL	<150
Colesterol total	149 mg/dL	<220
Colesterol HDL	40mg/dL	<40
Colesterol LDL	98 mg/dL	<110
PSA livre	0,41 ng/dL	<0,72
Ureia	45 mg/dL	15-45
Creatinina	0,92 mg/dL	0,70-1,20
TSH	1,3 mU/dL	0,30-4,20
FT4	1,23 ng/dL	0,93-1,70
LH	3,45 mU/dL	1,3-9,8
FSH	3,5 mU.dL	1,5-12,9

Testosterona total	373 ng/dL	240-830
PRL	4,2	4,0-15,0
GH	<0,05 ng/mL	<3
IGF-1	223 ng/mL	63,4-223
Cortisol	8,8 µd/dL	6,0-15,0
Clearance Creatinina	>150 mL/min/1,7 3 m ²	90-139
ACTH	34,8 pg/dL	7,2-63,3

Tabela 3

Bibliografia

Woliński K1, S. A. (2017). *Thyroid lesions in patients with acromegaly - case-control study and update to the meta-analysis*. . *Endokrynol Pol*.

Vanessa Bricenoa, H. A. (2017). Efficacy of transsphenoidal surgery in achieving biochemical cure of growth hormone-secreting pituitary adenomas among patients with cavernous sinus invasion: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Research* .

Auriemma RS, G. L. (2016). Effects of long-term combined treatment with somatostatin analogues and pegvisomant on cardiac structure and performance in acromegaly. *Endocrine* .

A. Giustina, P. C. (2010). A Consensus on Criteria for Cure of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* .

A. Muhammad, A. v. (2015). Review of current and emerging treatment options in acromegaly. *The Netherlands Journal of Medicine* .

AlDallal, S. (2018). Acromegaly: a challenging condition to diagnose. *Int J Gen Med* .

Anna Maria Colao, R. A. (2016). The effects of somatostatin analogue therapy on pituitary tumor volume in patients with acromegaly. *Pituitary* .

Bello, M. O., & Garla, V. V. (2019). Gigantism And Acromegaly. *StatPearls Publishing* .

Bolfi F, N. A.-N. (2018). Mortality in Acromegaly decreased in the last decade: A Systematic Review and Meta-Analysis . *European Journal of Endocrinology* .

Bolfi, F. N.-N. (2018). Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* .

Chanson, P. C. (2018). Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-POLIS study. *Endocrine* .

Emmanuelle Kuhn, P. C. (2016). Cabergoline in acromegaly. *Pituitary* .

Fleseriu, H. A. (2016). Effect of pasireotide on glucose- and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly. *Endocrine* .

Georgia Ntali, N. K. (2015). Recent advances in the management of acromegaly. *F1000Research* .

Gheorghiu, M. L. (2017). Updates in outcomes of stereotactic radiation therapy in acromegaly. *Pituitary* .

Gloria Lugo, L. P. (2012). Clinical Manifestations and Diagnosis of Acromegaly. *International Journal of Endocrinology* .

Iulia Potorac Patrick Petrossians, et al. (2016). T2-weighted MRI signal predicts hormone and tumor responses to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocrine-Related cancer* .

Higham CE, A. A.-P. (2012). Effective combination treatment with cabergoline and low-dose pegvisomant in active acromegaly: a prospective clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* .

Jakob Dal,et al. (2018). Cancer Incidence in Patients With Acromegaly: A Cohort Study and Meta-Analysis of the Literature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* .

Jakob Dal, M. K.-R. (2017). Targeting either GH or IGF-I during somatostatin analogue treatment in patients with acromegaly: a randomized multicentre study. *European Journal of Endocrinology* .

Jens Bollerslev, A. H. (2019). Individualised management of acromegaly . *European Journal of Endocrinology* .

- Korbonits, M. R. (2017). The genetic background of acromegaly. *Pituitary* .
- Laurence Katznelson, E. R. (2014). Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* .
- Lavrentaki¹, A., Paluzzi, A., Wass, J. A., & Karavitaki, N. (2017). Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary (2017) 20:4–9* .
- Lim, D. S., & Fleseriu, M. (2016). The role of combination medical therapy in the treatment of acromegaly. *Pituitary* .
- Lopes, O. M. (2017). Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol* .
- Nicholas A. Tritos, B. B. (2016). Pegvisomant: a growth hormone receptor antagonist used in the treatment of acromegaly. *Pituitary* .
- Melmed, R. D. (2008). A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* .
- Messerer, D. S. (2016). Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir* .
- Michael Buchfelder, A.-J. v.-H.-H. (2018). Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY . *European Society of Endocrinology* .
- Mônica R Gadelha, M. D. (2014). Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* .
- Philippe Caron, T. B. (2018). Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-POLIS study. *Endocrine* .
- Pontarolo, L. P.-L. (2018). Effectiveness and safety of pegvisomant: a systematic review and meta-analysis of observational longitudinal studies. *Endocrine* .

S L Fougner, J. B. (2014). Preoperative octreotide treatment of acromegaly: long-term results of a randomised controlled trial. *European Journal of Endocrinology* .

Shlomo Melmed, V. P.-K. (2015). Safety and Efficacy of Oral Octreotide in Acromegaly: Results of a Multicenter Phase III Trial. , 100(4), 1699–1708. doi:10.1210/jc.2014-4113 . *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* .

Shlomo Melmed, M. D. (2018). A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nature Reviews Endocrinology* .

Ryuya Yamanaka, E. A. (2017). Secondary Intracranial Tumors Following Radiotherapy for Pituitary Adenomas: A Systematic Review. *Cancers* .

Roula Zahr, M. F. (2018). Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. *European Journal of Endocrinology* .

Rosario Pivonello, R. S. (2017). Complications of Acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary* .